

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent-Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 448 765 B1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift: **17.08.94**(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/415, A61K 31/44**(21) Anmeldenummer: **90106200.0**(22) Anmeldetag: **30.03.90**

(54) Verwendung von Guanidinderivaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit NPY-antagonistischer Wirkung.

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.10.91 Patentblatt 91/40

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung:
17.08.94 Patentblatt 94/33

(94) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 199 845
EP-A- 0 262 448

Arch. Pharm. (Weinheim), Band 321,
1988, Seiten 415-418, VCH Verlagsgesell-
schaft mbH, Weinheim, DE; A. Buschauer:
"Synthese positiv inotroper substanz-
ten: Imdazolypropylguanidine mit pyridinparti-
alstruktur"

J. Med. Chem. Band 32, 1989, Seiten
1963-1970, American Chemical Society; A.
Buschauer: "Synthesis and in vitro phar-
macology of arpromidine and related phenyl
(pyridylalkyl) guanidines, a potential new
class of positive inotropic drugs"

(73) Patentinhaber: **HEUMANN PHARMA GMBH &
CO**
Heideloffstrasse 18 - 28
D-90478 Nürnberg (DE)

(72) Erfinder: **Michel, Martin C., Dr.**
Bochumer Strasse 10
W-4300 Essen 14 (DE)
Erfinder: **Mörsdorf, Johann Peter, Dr.,**
Dipl.-Chem.
Sportplatzstrasse 4
W-8506 Langenzenn (DE)
Erfinder: **Engler, Heidrun, Dr.**
1266 Whispering Pines
St. Louis, MO 6346 (DE)
Erfinder: **Schickaneder, Helmut, Dr.,**
Dipl.-Chem.
Wiesenstrasse 16
W-8501 Eckental (DE)
Erfinder: **Ahrens, Kurt-Henning, Dr.**
Trödelmarkt 42
D-8500 Nürnberg (DE)

(74) Vertreter: **Kraus, Walter, Dr. et al**
Patentanwälte Kraus, Welsert & Partner
Thomas-Wimmer-Ring 15
D-80539 München (DE)

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 448 765 B1

Zofia Zukowska-Grojec, Eric S. Marks, Markus Haass, Am. J. Physiol. Nov. 1987, pp. H1234-1239

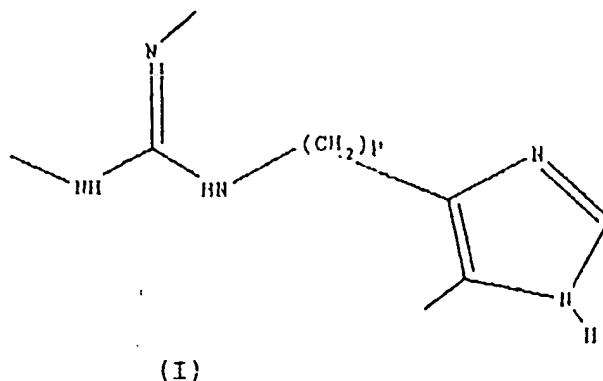
Beschreibung

Neuropeptid Y (NPY) ist ein Peptid aus 36 Aminosäuren, das ursprünglich aus Schweinehirnen isoliert wurde (Tatemoto K., Proc. Natl. Sci., USA 79, 5485 (1982)), aber auch beim Menschen im zentralen und peripheren Nervensystem gefunden wurde.

Zusammen mit Noradrenalin steuert NPY den vaskulären sympathischen Tonus. Die systemische Anwendung von NPY führt zu einem langanhaltenden Anstieg des Gefäßwiderstandes. Von Boublik et al. (Boublik, J.H., Scott, N.A., Brown, M.R. und Rivier, J.E., J. Med. Chem. 32, 597 (1989)) wurde auch die Beteiligung von NPY bei der Entstehung des Bluthochdruckes nachgewiesen. Aus Zukowska-Grojec et al. (Am. J. Physiol. Nov 1987, H 1234-1239) ist bekannt daß NPY bei der Entstehung von myocardischer Ischämie sowie der sogenannten "heart failure" beteiligt ist.

NPY-Antagonisten stellen daher einen potentiellen neuen Weg in der Behandlung des Bluthochdruckes dar. Bisher waren jedoch keine NPY-Antagonisten bekannt.

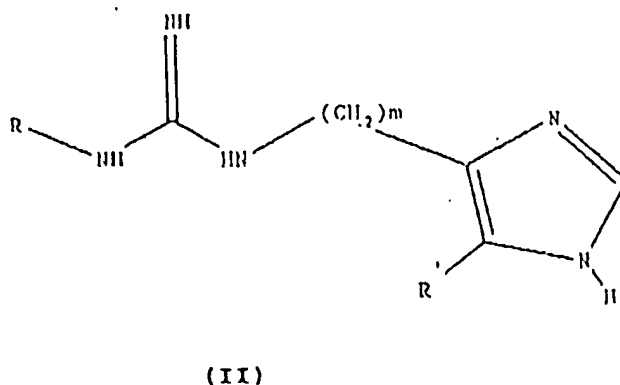
Aus den DE-OS'en 35 12 084, 35 28 214, 35 28 215 und 36 31 334 sowie der EP-A-0 199 845 sind bereits Guanidinderivate mit folgender Grundstruktur



bekannt, welche Histamin- H_2 -agonistische und Histamin- H_1 -antagonistische Wirkungen haben. Nach den Angaben dieser Druckschriften eignen sich diese Verbindungen aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften als Cardiotonika, d.h. die Kontraktionskraft des Herzens steigernde Verbindungen. Demgemäß werden sie für die Therapie der akuten und der chronischen Herzinsuffizienz vorgeschlagen.

Es wurde nun gefunden, daß überraschenderweise die vorstehend beschriebenen Verbindungen unabhängig von der oben aufgeführten cardiotonischen und positiv inotropen Wirkung auch Neuropeptid-Y-antagonistische Wirkungen aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von Guanidinderivaten der allgemeinen Formel II



in der R die Gruppierung



- 10 bedeutet, wobei R¹ für eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe oder einen unsubstituierten oder einen ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierten Pyridinring steht, R² für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₃-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen, C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe oder eine un-
- 15 substituierte oder ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Benzyl- oder Heteroarylmethylgruppe steht und n den Wert 2, 3 oder 4 hat, oder in der R die Gruppierung



- 25 bedeutet, worin R³ für einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierten Phenylring oder Pyridinring steht, R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe bedeutet, R⁵ für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Hydroxy-
- 30 gruppe und Z für eine Einfachbindung, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom stehen und p den Wert 2 oder 3 hat, m den Wert 2 oder 3 hat und R' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, sowie der physiologisch annehmbaren Salze davon zur Herstellung eines Arzneimittels mit NPY-antagonistischer Wirkung.

- 35 Die Neuropeptid-Y-antagonistische Wirkung der erfindungsgemäß in Betracht gezogenen Substanzen stellt eine Erklärung dafür dar, warum diese insbesondere zur Behandlung des Bluthochdrucks geeignet sind. Siehe EP-A-0 262 448 und EP-A-0 199 845.

In der oben angegebenen allgemeinen Formel II kann R die Gruppierung



- bedeuten. In dieser Gruppierung steht R¹ für eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach substituierte Phenylgruppe. Im Falle der Substitution kommen insbesondere 1 bis 2 Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome, vorzugsweise Fluor- oder Chloratome, 1 bis 2 C₁-C₃-Alkylgruppen, vorzugsweise Methyl- oder Ethylgruppen, und 1 bis 2 C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxy- oder Ethoxygruppen, in Betracht. Im Falle der Einfachsubstitution wird die Substitution in 4-Position und im Falle der Zweifachsubstitution die Substitution in 3- oder 4-Position bzw. 3- und 5-Position des Phenylrings bevorzugt.

- Der Substituent R¹ kann weiterhin ein unsubstituierter oder ein ein- bis zweifach substituierter Pyridinring sein. Als Substituent des Pyridinrings kommen beispielsweise Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome, vorzugsweise Brom- oder Chloratome, ganz besonders bevorzugt Bromatome, C₁-C₃-Alkylgruppen, wie Methyl- oder Ethylgruppen, sowie C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxygruppen, vorzugsweise Methoxygruppen, in Betracht.
- 55

Die Verknüpfung des durch R¹ angegebenen Pyridinrings mit dem Stickstoffatom in der Gruppierung R kann in 2-, 3- oder 4-Position des Pyridinrings erfolgen, wobei die 2- oder 3-Position bevorzugt wird. Dabei wird die Verknüpfung in der 2-Position des Pyridinrings ganz besonders bevorzugt.

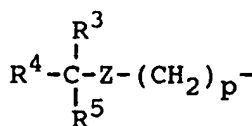
R² steht für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₃-Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe, eine Phenylgruppe, die unsubstituiert sein kann oder gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert, eine Benzylgruppe, die unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert sein kann, oder eine Heteroarylmethylgruppe, die unsubstituiert sein kann oder ein- oder zweifach substituiert sein kann. Im Falle der Substitution kann die durch R² angegebene Phenylgruppe in der gleichen Weise und mit den gleichen Substituenten wie oben im Zusammenhang mit der Substitution der durch R¹ angegebenen Phenylgruppe beschrieben substituiert sein.

Im Falle der Substitution kann die Benzylgruppe mit 1 bis 2 Halogenatomen, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatomen, vorzugsweise Chlor- oder Fluoratomen, oder C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxy- oder Ethoxygruppen, vorzugsweise Methoxygruppen, substituiert sein. Im Falle der Einfachsubstitution der durch R² angegebenen Benzylgruppe ist der Substituent vorzugsweise in para-Position zur Methylengruppe gebunden, während im Falle der Zweifachsubstitution die 3- und 4-Position der Benzylgruppe bevorzugt wird.

Wenn R² eine Heteroarylmethylgruppe darstellt, dann ist diese Gruppe vorzugsweise eine Thiophenylmethyl-, Furanmethyl- oder Pyridinmethylgruppe. Auch die Heteroarylmethylgruppe kann unsubstituiert oder vorzugsweise ein- oder zweifach substituiert sein. Als Substituenten kommen Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome, C₁-C₃-Alkylgruppen, wie Methyl- oder Ethylgruppen, und lineare C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxygruppen, in Betracht.

Der Index n hat den Wert 2, 3 oder 4, wobei der Wert 3 bevorzugt wird.

R kann weiterhin die Gruppierung



bedeuten. In dieser Gruppierung kann R³ eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach substituierte Phenylgruppe oder einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach substituierten Pyridinring bedeuten. Im Falle der Substitution kommen insbesondere 1 bis 2 Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome, vorzugsweise Fluor- oder Chloratome, 1 bis 2 C₁-C₃-Alkylgruppen, vorzugsweise Methyl- oder Ethylgruppen, und 1 bis 2 C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxy- oder Ethoxygruppen, in Betracht. Die Einfachsubstitution und die Zweifachsubstitution werden bevorzugt. Im Falle der Einfachsubstitution wird die Substitution in 4-Position und im Falle der Zweifachsubstitution wird die Substitution in 3- und 4-Position des Phenylrings bevorzugt. Der Substituent R³ kann weiterhin ein unsubstituierter oder ein ein- oder zweifach substituierter Pyridinring, vorzugsweise ein unsubstituierter Pyridinring oder ein einfach substituierter Pyridinring sein. Als Substituenten des Pyridinrings kommen beispielsweise Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome, vorzugsweise Brom- oder Chloratome, ganz besonders bevorzugt Bromatome, C₁-C₃-Alkylgruppen, wie Methyl- oder Ethylgruppen, sowie C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxygruppen, vorzugsweise Methoxygruppen, in Betracht.

Die Verknüpfung des durch R³ angegebenen Pyridinrings mit dem Kohlenstoffatom in der Gruppierung R kann in 2-, 3- oder 4-Position des Pyridinrings erfolgen, wobei die 2- oder 3-Position bevorzugt wird. Dabei wird die Verknüpfung in der 2-Position des Pyridinrings ganz besonders bevorzugt.

R⁴ bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach substituierte Phenylgruppe. Im Falle der Substitution ist die durch R⁴ angegebene Phenylgruppe in der gleichen Weise substituiert wie die durch R³ angegebene Phenylgruppe. R⁵ bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Hydroxygruppe. Z stellt eine Einfachbindung, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom dar, während p den Wert 2 oder 3 hat.

In der allgemeinen Formel II hat m den Wert 2 oder 3, vorzugsweise 3, und R' bedeutet ein Wasserstoffatom oder ein Methylgruppe, vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

Erfindungsgemäß wird die Verwendung von Guanidinderivaten der oben angegebenen allgemeinen Formel II bevorzugt, bei denen R für eine der Gruppen

2-(Diphenylmethoxy)ethyl, 2-[Bis-(4-fluorphenyl)-methoxy]ethyl,
2-[Bis-(4-chlorphenyl)-methoxy]ethyl,
3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

- 3-(3,4-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 3-(4-Chlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 3-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 5 3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-3-yl)propyl,
 2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl
 2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-(4-chlorbenzyl)amino]ethyl
 4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl,
 3-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)propyl,
 10 4-(5-Brom-pyridin-2-yl)butyl,
 3-(5-Brom-pyridin-2-yl)propyl,
 3-(4-Chlorphenyl)-3-phenylpropyl,
 3-(4-Fluorphenyl)-3-phenylpropyl,
 3,3-Bis-(4-fluorphenyl)propyl oder
 15 3,3-Bis-(4-chlorphenyl)propyl
 steht.

Ganz besonders wird die Verwendung der nachstehend angegebenen Einzelverbindungen bevorzugt:

- N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-3-yl)methylthio]ethyl]-guanidin
 N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-(3,3-diphenylpropyl)-guanidin
 20 N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-2-yl)amino]ethyl]-guanidin
 N¹-[3-[(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)amino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin
 N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin (Verbindung A)
 N¹-[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin (Verbindung B)
 N¹-[2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin (Verbin-
 25 dung C)
 N¹-[4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin (Verbindung D)

Bei den erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen handelt es sich um bekannte Verbindungen, die nach den in den oben angegebenen Druckschriften beschriebenen Verfahren herstellbar sind.

- Die Neuropeptid-Y-antagonistische Wirkung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen wurde
 30 anhand der Methode von Motulsky und Michel (Motulsky, H.J., Michel, M.C., Am. J. Physiol. 255, 880 (1988)) nachgewiesen.

- Bei dieser Methode wird der durch NPY induzierte Anstieg der intrazellulären Ca⁺⁺-Konzentration in HEL-Zellen (Human Erythroleukemia-Zellen) fluorimetrisch mit Fura-2 als Indikator gemessen. Unter den gegebenen Bedingungen bewirkt NPY einen konzentrationsabhängigen Anstieg der intrazellulären Ca⁺⁺-
 35 Konzentration über die Stimulation des spezifischen NPY-Rezeptors.

Zur Messung der Hemmwirkung der zu testenden Antagonisten werden diese in Konzentrationen von 10⁻⁴ bis 10⁻⁶ dem Inkubationsmedium zugesetzt. Dann wird erneut eine NPY-Wirkungskurve bestimmt.

- Die erfindungsgemäß verwendeten Guanidinverbindungen verschieben die NPY-Konzentrationswirkungskurve nach rechts. Die Rechtsverschiebung ist nach Schild-Plot-Analyse kompetitiv. Die Substanzen
 40 antagonisieren demnach die NPY-Wirkung durch Konkurrenz am spezifischen NPY-Rezeptor.

45

50

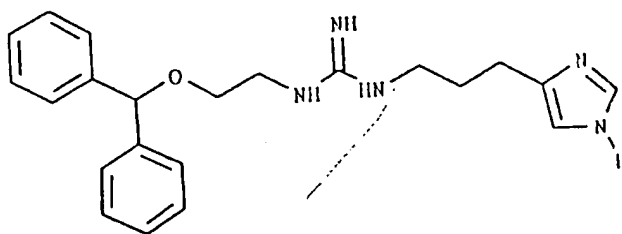
55

Die folgende Tabelle gibt die Meßwerte als pA_2 -Werte wieder:

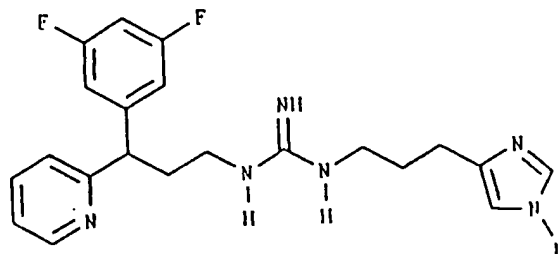
Verbindung	pA_2 Hemmung des Ca^{++} -Anstieges
A	4,0
B	4,72
C	5,88
D	5,04

Bei dem oben beschriebenen Test, deren Ergebnisse in der Tabelle dargestellt sind, wurden die folgenden Verbindungen verwendet:

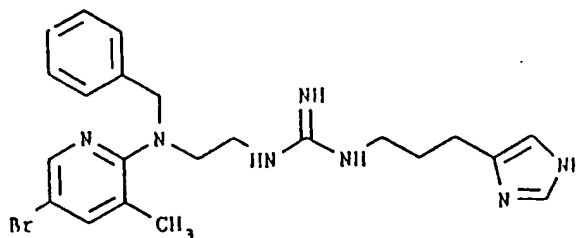
Verbindung A: N^1 -[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]- N^2 -[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin



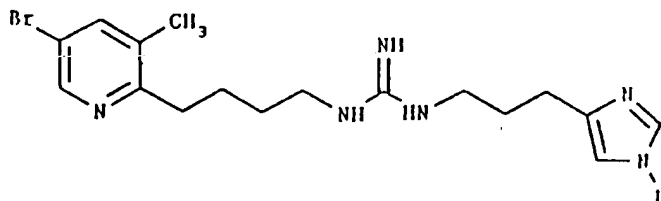
Verbindung B: N^1 -[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]- N^2 -[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin



Verbindung C: N¹-[2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin



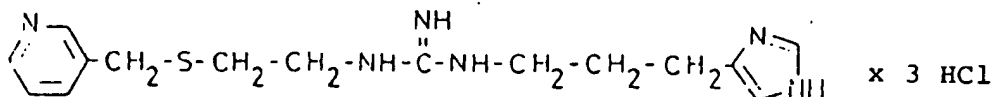
Verbindung D: N¹-[4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin



Die Erfindung wird in den Beispielen beschrieben.

Beispiel 1

N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-3-yl)methylthio]ethyl]guanidin-trihydrochlorid



0,85 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-3-yl)methylthio]ethyl]guanidin werden 6 Stunden in 45 ml 18%iger Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsansatzes wird die entstandene Benzoesäure durch Extraktion mit Ether entfernt, die wäßrige Phase im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 0,78 g (91%) trockenen, stark hygroskopischen Schaum.

C₁₅H₂₂N₆S•3HCl (427,8)

Molmasse (MS): ber.: 318,16267; gef.: 318,16299

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 318(M⁺, 3), 168(17), 125(29), 95(51), 93(100), 92(57), 44(89).

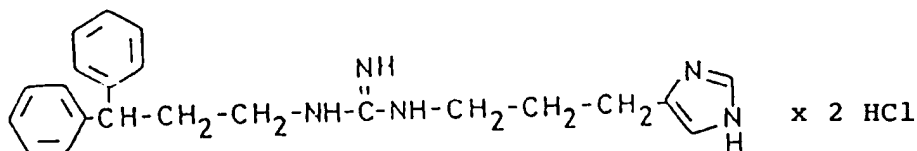
¹H-NMR-Daten

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,87 (m) 2 H,
2,62 (t) 2 H,
2,73 (t) 2 H,
3,0 - 3,7 (m) 4 H,
4,10 (s) 2 H,
7,3 - 8,3 (m) 6 H, 4 H
austauschbar mit D₂O
8,5 - 9,1 (m) 4 H, ppm.

Beispiel 2

N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-(3,3-diphenylpropyl)guanidin-dihydrochlorid



0,84 g (1,8 mmol) N-Benzoyl-N¹-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N²-(3,3-diphenylpropyl)guanidin werden in 45 ml 20%iger Salzsäure 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1.

Ausb.: 0,67 g (86%) hygroskopischer, nichtkristalliner Feststoff.

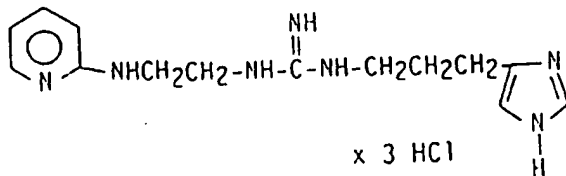
C₂₂H₂₇N₅ • 2HCl (434,4)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 362([M + H]⁺, 84), 167(54), 109(100), 91(60) (FAB-Methode).

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS
als interner Standard)

δ = 1,81 (m) 2 H,
2,27 (dt) 2 H,
2,68 (t) 2 H,
3,02 (m) 2 H,
3,16 (m) 2 H,
4,10 (t) 1 H,
7,15 - 7,6 (m) 13 H,
2 H, austauschbar mit
D₂O,
7,80 (m) 2 H, aus-
tauschbar mit D₂O,
8,99 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 3N¹[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(pyridin-2-yl-amino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid

15 Aus 1,21 g (3,1 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N³-[2-(pyridin-2-yl-amino)ethyl]-guanidin und 20 ml konz. Salzsäure werden 0,93 g (76%) eines farblosen, hygroskopischen Feststoffes erhalten.
C₁₄H₂₄Cl₃N₇ (396,75)

20 ¹H-NMR-Daten: $\delta = 1,80 - 2,21$ (m) 2 H,
(CD₃OD, TMS als 2,69 - 3,00 (m) 2 H,
interner Standard) 3,37 (t) 2 H,
25 3,57 - 3,83 (m) 4 H,

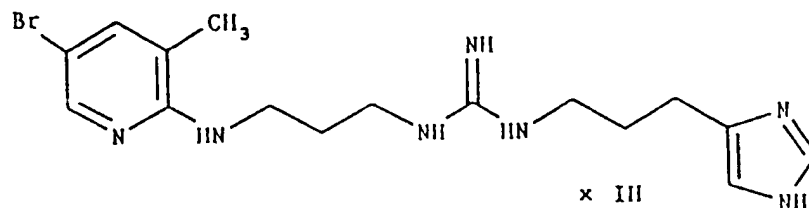
30 4,8 (breit) 8 H, aus-
tauschbar mit D₂O,
6,96 (t) 1 H,
7,22 (d) 1 H,
35 7,44 (s) 1 H,
7,83 - 8,16 (m) 2 H,
8,87 (s) 1 H, ppm.

Beispiel 4

N'-[3-[(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)amino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin-hydroiodid

5

10



15

1,50 g (3,37 mmol) 3-[(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)amino]propyl]-isothiuroniumiodid und 0,42 g (3,37 mmol) 3-(1H-imidazol-4-yl)propylamin werden in 20 ml Acetonitril 3 Stunden unter Rückfluß gekocht.

Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol (70:30) als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Die Hauptfraktion ergibt nach

20

Eindampfen im Vakuum 0,41 g (23%) eines farblosen, amorphen Feststoffes.

C₁₆H₂₅BrJN₇ (522,24)

¹H-NMR-Daten:

25

(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,93 (m) 4 H

2,12 (s) 3 H

2,69 (t) 2 H

3,2 - 3,6 (m) 6 H

30

4,9 (breit) 6 H,

35

austauschbar mit D₂O

6,95 (s) 1 H

7,40 (d) 1 H

7,69 (s) 1 H

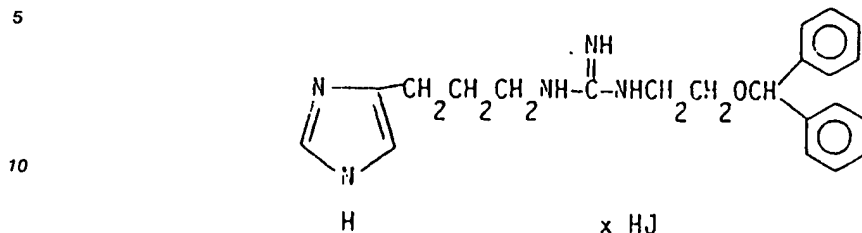
40

7,93 (d) 1 H, ppm.

45

50

55

Beispiel 5N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin-hydroiodida) N¹-Benzoyl-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-thioharnstoff

7,8 g (34 mmol) 2-(Diphenylmethoxy)-ethylamin und 5,6 g (34 mmol) Benzoylisothiocyanat werden in 60 ml Ethylacetat 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit etwas Ethylacetat gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 11,1 g (83%) farblose Kristalle, FP. 126 - 127 °C.

C₂₃H₂₂N₂O₂S (390,5)

b) S-Methyl-N-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-isothiuroniumiodid

11,1 g (28 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-thioharnstoff werden in 200 ml Methanol und 60 ml Wasser mit 4,15 g (30 mmol) Kaliumcarbonat 40 Minuten gekocht. Nach Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase viermal mit 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Ethanol aufgenommen und mit 2,1 ml (33 mmol) Methyljodid 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 11,4 g (94%) eines farblosen, hochviskosen Öls.

C₁₇H₂₁N₂OS (428,3)c) N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin-hydroiodid

1,73 g (4 mmol) S-Methyl-N-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-isothiuroniumiodid und 0,50 g (4 mmol) 3-(1H-Imidazol-4-yl)propylamin werden in 20 ml Acetonitril 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (80:20) als Laufmittel werden 1,41 g (70%) eines farblosen amorphen Feststoffs erhalten.

C₂₂H₂₈N₅O (505,4)¹H-NMR-Daten:(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

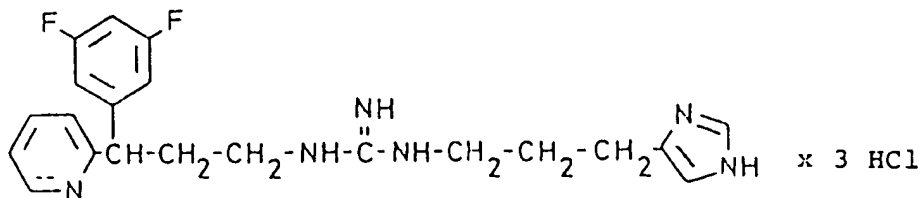
δ = 1,7 - 2,1 (m) 2 H,
2,7 (t) 2 H,
3,1 - 3,8 (m) 6 H,
4,9 (breit) 5 H, aus-
tauschbar mit D₂O,
5,6 (s) 1 H,
7,0 (s) 1 H,
7,2 - 7,6 (m) 10 H
8,0 (s) 1 H, ppm.

Beispiel 6

N¹-[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin-trihydrochlorid

5

10



15 a) N¹-Benzoyl-N²-[3-(3,5-difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl) propyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl) propyl]guanidin

1,24 g 3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propylamin und 1,59 g (5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimido-
 20 Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand in 30 ml Pyridin aufgenommen und nach
 Zusatz von 0,65 g (5,2 mmol) 3-(1H-Imidazol-4-yl)propylamin 45 Minuten auf 100 °C erhitzt. Der Reaktions-
 ansatz wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 5%iger Salzsäure aufgenommen und mit Ether
 extrahiert. Anschließend wird mit Ammoniak alkalisiert, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organische
 Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Reaktions-
 25 produkt wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig isoliert und
 gereinigt. (Fließmittel: Chloroform/Methanol, 99,5:0,5, Ammoniakatmosphäre). Nach Eindampfen der Eluate
 werden 1,3 g (52%) eines farblosen amorphen Feststoffs erhalten.

C₂₈H₂₈F₂N₆O (502,6)

30

¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als
 35 interner Standard)

35

40

45

50

55

δ = 1,96 (m) 2 H,

2,3 (breit) 1 H,

2,6 - 2,8 (m) 3 H,

3,34 (breit) 2 H,

3,5 (breit) 1 H,

3,9 (breit) 1 H,

4,17 (dd) 1 H,

6,6 - 7,8 (m) 11 H,

8,12 (d) 2 H,

8,58 (d) 1 H,

10,3 - 10,9 (breit)

1 H, austauschbar mit

D₂O, ppm.

b) N¹-[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin

0,76 g (1,5 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[3-(3,5-difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin werden in 40 ml 20%iger Salzsäure 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die salzsaure Lösung dreimal mit Ether extrahiert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,65 g (85%) des Trihydrochlorids in Form eines hygroskopischen amorphen Feststoffes.

C₂₁H₂₄F₂N₆ · 3HCl (507,8)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 399 ([M + H]⁺, 80), 232 (100), 204 (18), 109 (60), 100 (36), 95 (11).

¹H-NMR-Daten:

(DMSO-d₆, TMS als
interner Standard)

δ = 1,85 (m) 2 H,
2,35 - 2,65 (m) 2 H,
2,72 (t) 2 H,
3,0 - 3,3 (m) 4 H,
4,78 (t) 1 H,
7,16 (dd) 1 H,
7,36 (d) 2 H,
7,51 (s) 1 H,
7,62 (s) 2 H, aus-
tauschbar mit D₂O,

7,76 (dd) 1 H,
8,02 (m) 3 H, 2 H, aus-
tauschbar mit D₂O,
8,32 (dd) 1 H,
8,75 (d) 1 H,
9,05 (s) 1 H,
14,45 (breit) 1 H, aus-
tauschbar mit D₂O,
14,8 (breit) 1 H, aus-
tauschbar mit D₂O, ppm.

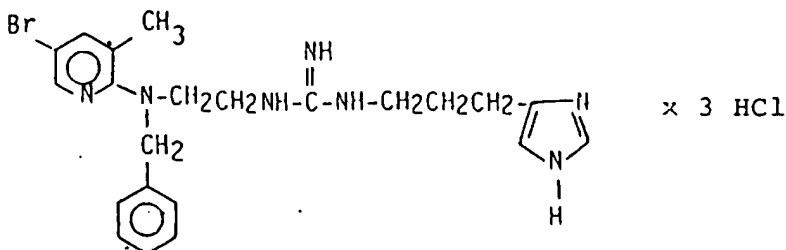
Beispiel 7

N'-[2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin-
trihydrochlorid

5

10

15



20

1,15 g (2,0 mmol) N'-Benzoyl-N²-[2-[N-(5-brom-3-methylpyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin werden in 20 ml konz. Salzsäure 20 Stunden gekocht. Die wäßrige Lösung wird etwa

auf die Hälfte eingeeengt und mit 3 x 20 ml Diethylether extrahiert. Danach wird die wäßrige Phase filtriert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und noch zweimal mit jeweils 20 ml absolutem Ethanol im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,82 g (71%) farbloser, sehr hygroskopischer Feststoff.

25

C₂₂H₃₁BrCl₃N₇ (579,80)

¹H-NMR-Daten:

30

(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

35

40

45

50

55

δ = 1,80 - 2,18 (m) 2 H

2,61 (s) 3 H,

2,89 (t) 2 H,

3,34 (t) 2 H,

3,60 (m) 2 H,

3,83 (m) 2 H,

4,15 (t) 2 H,

4,9 (breit) 7 H,

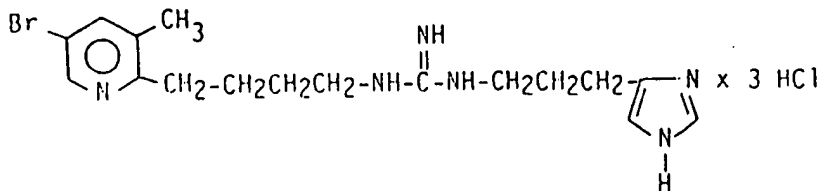
7,37 - 7,55 (m) 6 H,

8,84 (d) 1 H,

8,92 (d) 2 H, ppm.

Beispiel 8

N¹-[4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin-trihydrochlorid



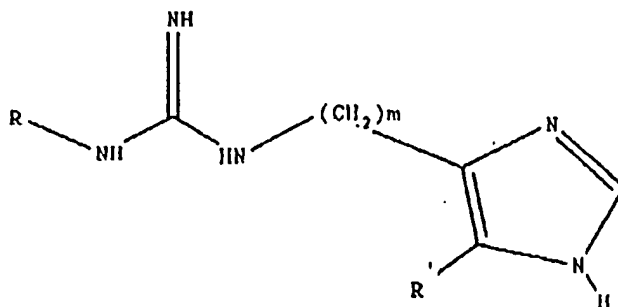
1,00 g (2 mmol) N¹-Benzoyl-N²[4-(5-brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin werden in 20 ml konz. Salzsäure 18 Stunden gekocht. Die nach Abkühlen auf 40 ml verdünnte wäßrige Lösung wird mit 4 x 20 ml Diethylether extrahiert, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zweimal in 20 ml absolutem Ethanol aufgenommen und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird dann mit Natriummethylat in die Base überführt und an Aluminiumoxid mit Essigester/Methanol (1:1) chromatographiert. Die Hauptfraktion wird nach Eindampfen in 5 ml Wasser aufgenommen, mit 0,5 ml konz. Salzsäure versetzt und im Vakuum eingedampft. Nach abermaligem Eindampfen mit 20 ml absolutem Ethanol erhält man 0,62 g (60%) der Titelverbindung in Form eines farblosen, hygroskopischen Feststoffes. C₁₇H₂₈BrCl₃N₆ (502,71)

¹H-NMR-Daten: $\delta = 1,68 - 2,22$ (m) 6 H,
(CD₃OD, TMS als interner Standard) 2,61 (s) 3 H,
2,91 (t) 2 H,
3,05 - 3,52 (m) 6H
4,95 (breit) 7 H,
7,61 (s) 1 H,
8,89 (d) 1 H,
9,10 (d) 2 H, ppm.

Patentansprüche

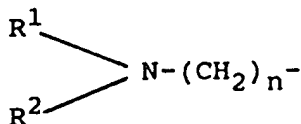
Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Verwendung von Guanidinderivaten der allgemeinen Formel II

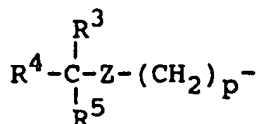


(II)

in der R die Gruppierung



bedeutet, wobei R^1 für eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkylgruppen oder C_1 - C_3 -Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe oder einen unsubstituierten oder einen ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkylgruppen oder C_1 - C_3 -Alkoxygruppen substituierten Pyridinring steht, R^2 für ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkylgruppen oder C_1 - C_3 -Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe, eine unsubstituierte oder ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkylgruppen oder C_1 - C_3 -Alkoxygruppen substituierte Benzyloder Heteroarylmethylgruppe steht und n den Wert 2, 3 oder 4 hat, oder in der R die Gruppierung



bedeutet, worin R^3 für eine unsubstituierte oder ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkylgruppen oder C_1 - C_3 -Alkoxygruppen substituierten Phenylring oder Pyridinring steht, R^4 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkylgruppen oder C_1 - C_3 -Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe bedeutet, R^5 für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Hydroxygruppe und Z für eine Einfachbindung, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom stehen und p den Wert 2 oder 3 hat, m den Wert 2 oder 3 hat und R' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, sowie deren physiologisch annehmbaren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels mit NPY-antagonistischer Wirkung.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß in der allgemeinen Formel II R für eine der Gruppen

2-(Diphenylmethoxy)ethyl, 2-[Bis-(4-fluorphenyl)-methoxy]ethyl,

2-[Bis-(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl,

3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(3,4-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(4-Chlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-3-yl)propyl,

2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl,

2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-(4-chlorbenzyl)amino]ethyl,

4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl,

3-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)propyl,

4-(5-Brom-pyridin-2-yl)butyl,

3-(5-Brom-pyridin-2-yl)propyl,

3-(4-Chlorphenyl)-3-phenylpropyl,

3-(4-Fluorphenyl)-3-phenylpropyl,

3,3-Bis-(4-fluorphenyl)propyl oder

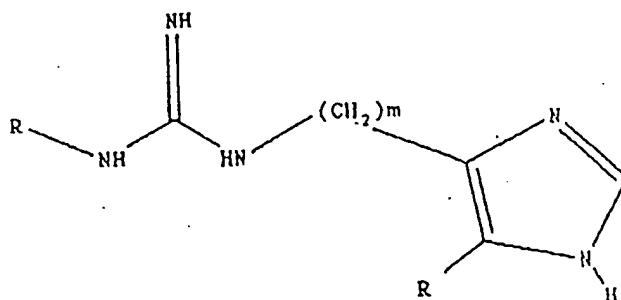
3,3-Bis-(4-chlorphenyl)propyl

steht.

3. Verwendung von N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-3-yl)methylthio]ethyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.
4. Verwendung von N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-(3,3-diphenylpropyl)guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.
5. Verwendung von N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-2-yl)-amino]ethyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.
6. Verwendung von N¹-[3-[(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-amino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.
7. Verwendung von N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.
8. Verwendung von N¹-[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.
9. Verwendung von N¹-[2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.
10. Verwendung von N¹-[4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.

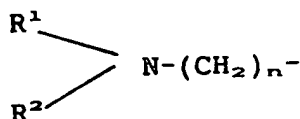
Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels mit NPY-antagonistischer Wirkung, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Guanidinderivat der allgemeinen Formel II



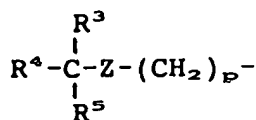
(II)

in der R die Gruppierung



bedeutet, wobei R¹ für eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe oder einen unsubstituierten oder einen ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierten Pyridinring steht, R² für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₃-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Phenyl-

gruppe, eine unsubstituierte oder ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Benzyl- oder Heteroarylmethylgruppe steht und n den Wert 2, 3 oder 4 hat,
oder in der R die Gruppierung



bedeutet, worin R³ für eine unsubstituierte oder ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierten Phenylring oder Pyridinring steht, R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe bedeutet, R⁵ für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Hydroxygruppe und Z für eine Einfachbindung, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom stehen und p den Wert 2 oder 3 hat, m den Wert 2 oder 3 hat und R' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, oder ein physiologisch annehmbares Salz davon mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen vermischt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß in der allgemeinen Formel II R für eine der Gruppen

2-(Diphenylmethoxy)ethyl, 2-[Bis-(4-fluorphenyl)-methoxy]ethyl,

2-[Bis-(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl,

3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(3,4-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(4-Chlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-3-yl)propyl,

2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl,

2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-(4-chlorbenzyl)amino]ethyl,

4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl,

3-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)propyl,

4-(5-Brom-pyridin-2-yl)butyl,

3-(5-Brom-pyridin-2-yl)propyl,

3-(4-Chlorphenyl)-3-phenylpropyl,

3-(4-Fluorphenyl)-3-phenylpropyl,

3,3-Bis-(4-fluorphenyl)propyl oder

3,3-Bis-(4-chlorphenyl)propyl

steht.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Guanidinderivat N¹-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl)-N²-[2-[(pyridin-3-yl)methylthio]ethyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-(3,3-diphenylpropyl)guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-2-yl)-amino]ethyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.

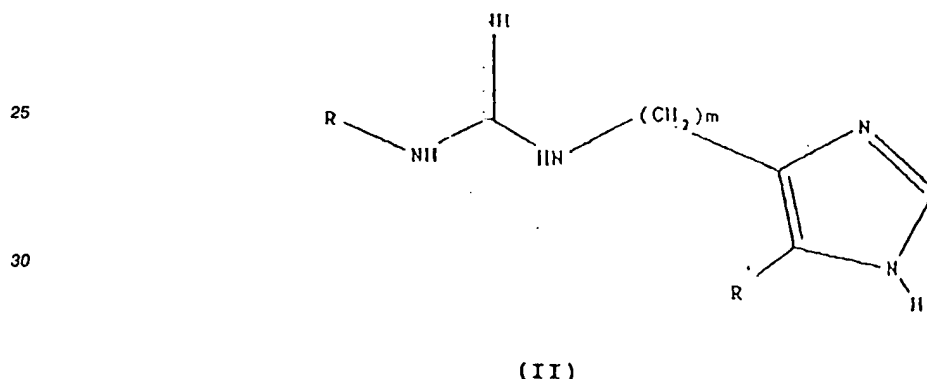
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-[(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)amino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.
- 5 8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Guanidinderivat N¹-[2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.
- 10 10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Guanidinderivat N¹-[4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.
- 15

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

- 20 1. The use of guanidine derivatives corresponding to general formula II



35 in which R represents the group:

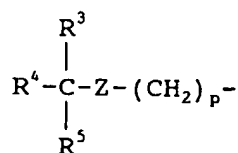


45 where R¹ is an unsubstituted phenyl group or a phenyl group substituted once or twice by halogen atoms, C₁₋₃ alkyl groups or C₁₋₃ alkoxy groups or an unsubstituted pyridine ring or a pyridine ring substituted once or twice by halogen atoms, C₁₋₃ alkyl groups or C₁₋₃ alkoxy groups, R² is a hydrogen atom, a C₁₋₃ alkyl group, a phenyl group optionally substituted once or twice by halogen atoms, C₁₋₃ alkyl groups or C₁₋₃ alkoxy groups, an unsubstituted benzyl or heteroarylmethyl group or

50 a benzyl or heteroarylmethyl group substituted once or twice by halogen atoms, C₁₋₃ alkyl groups or C₁₋₃ alkoxy groups and n has a value of 2, 3 or 4,

or in which R represents the group:

55



where R³ is an unsubstituted phenyl ring or pyridine ring or a phenyl ring or pyridine ring substituted once or twice by halogen atoms, C₁₋₃ alkyl groups or C₁₋₃ alkoxy groups, R⁴ is a hydrogen atom or a phenyl group optionally substituted once or twice by halogen atoms, C₁₋₃ alkyl groups or C₁₋₃ alkoxy groups, R⁵ is a hydrogen atom or a methyl group and Z is a single bond, an oxygen atom or a sulfur atom and p has a value of 2 or 3, m has a value of 2 or 3 and R' is a hydrogen atom or a methyl group,

and physiologically acceptable salts thereof for the production of a medicament with an NPY-antagonistic effect.

2. The use claimed in claim 1, characterized in that, in general formula II, R represents one of the following groups:

2-(diphenylmethoxy)-ethyl,
2-[bis-(4-fluorophenyl)-methoxy]-ethyl,
2-[bis-(4-chlorophenyl)-methoxy]-ethyl,
3-(4-fluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propyl,
3-(3,4-difluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propyl,
3-(3,5-difluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propyl,
3-(4-chlorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propyl,
3-(3,4-dichlorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propyl,
3-(4-fluorophenyl)-3-(pyridin-3-yl)-propyl,
2-[N-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl,
2-[N-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-(4-chlorobenzyl)-amino]-ethyl,
4-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-butyl,
3-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-propyl,
4-(5-bromopyridin-2-yl)-butyl,
3-(5-bromopyridin-2-yl)-propyl,
3-(4-chlorophenyl)-3-phenylpropyl,
3-(4-fluorophenyl)-3-phenylpropyl,
3,3-bis-(4-fluorophenyl)-propyl or
3,3-bis-(4-chlorophenyl)-propyl.

3. The use of N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-N²-[2-[(pyridin-3-yl)-methylthio]ethyl]-guanidine and physiologically acceptable salts thereof for the purpose according to claim 1.

4. The use of N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-N²-(3,3-diphenylpropyl)-guanidine and physiologically acceptable salts thereof for the purpose according to the claim 1.

5. The use of N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-N²-[2-[(pyridin-2-yl)-amino]ethyl]-guanidine and physiologically acceptable salts thereof for the purpose according to claim 1.

6. The use of N¹-[3-[(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-amino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidine and physiologically acceptable salts thereof for the purpose according to claim 1.

7. The use of N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)-ethyl]-guanidine and physiologically acceptable salts thereof for the purpose according to claim 1.

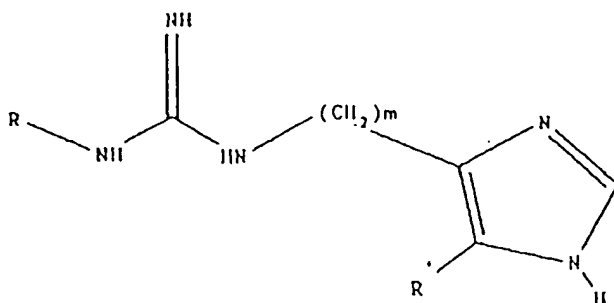
8. The use of N¹-[3-(3,5-difluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidine and physiologically acceptable salts thereof for the purpose according to claim 1.

9. The use of N¹-[2-[N-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidine and physiologically acceptable salts thereof for the purpose according to claim 1.

10. The use of N¹-[4-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidine and physiologically acceptable salts thereof for the purpose according to claim 1.

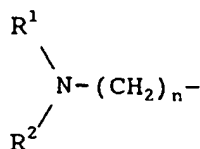
Claims for the following Contracting States : ES, GR

1. A process for the production of a medicament with an NPY-antagonistic effect, characterized in that a guanidine derivative corresponding to general formula II:



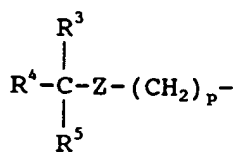
(II)

in which R represents the group:



where R¹ is an unsubstituted phenyl group or a phenyl group substituted once or twice by halogen atoms, C₁₋₃ alkyl groups or C₁₋₃ alkoxy groups or an unsubstituted pyridine ring or a pyridine ring substituted once or twice by halogen atoms, C₁₋₃ alkyl groups or C₁₋₃ alkoxy groups, R² is a hydrogen atom, a C₁₋₃ alkyl group, a phenyl group optionally substituted once or twice by halogen atoms, C₁₋₃ alkyl groups or C₁₋₃ alkoxy groups, an unsubstituted benzyl or heteroarylmethyl group or a benzyl or heteroarylmethyl group substituted once or twice by halogen atoms, C₁₋₃ alkyl groups or C₁₋₃ alkoxy groups and n has a value of 2, 3 or 4,

or in which R represents the group:



where R³ is an unsubstituted phenyl ring or pyridine ring or a phenyl ring or pyridine ring substituted once or twice by halogen atoms, C₁₋₃ alkyl groups or C₁₋₃ alkoxy groups, R⁴ is a hydrogen atom or a phenyl group optionally substituted once or twice by halogen atoms, C₁₋₃ alkyl groups or C₁₋₃ alkoxy groups, R⁵ is a hydrogen atom or a methyl group and Z is a single bond, an oxygen atom or a sulfur atom and p has a value of 2 or 3, m has a value of 2 or 3 and R' is a hydrogen atom or a methyl group,

or a physiological acceptable salt thereof is mixed with typical auxiliaries and supports.

2. A process as claimed in claim 1, characterized in that, in general formula II, R represents one of the following groups:

- 2-(diphenylmethoxy)-ethyl,
 2-[bis-(4-fluorophenyl)-methoxy]-ethyl,
 2-[bis-(4-chlorophenyl)-methoxy]-ethyl,
 3-(4-fluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propyl,
 5 3-(3,4-difluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propyl,
 3-(3,5-difluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propyl,
 3-(4-chlorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propyl,
 3-(3,4-dichlorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propyl,
 3-(4-fluorophenyl)-3-(pyridin-3-yl)-propyl,
 10 2-[N-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl,
 2-[N-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-(4-chlorobenzyl)-amino]-ethyl,
 4-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-butyl,
 3-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-propyl,
 4-(5-bromopyridin-2-yl)-butyl,
 15 3-(5-bromopyridin-2-yl)-propyl,
 3-(4-chlorophenyl)-3-phenylpropyl,
 3-(4-fluorophenyl)-3-phenylpropyl,
 3,3-bis-(4-fluorophenyl)-propyl or
 3,3-bis-(4-chlorophenyl)-propyl.
- 20 3. A process as claimed in claim 1, characterized in that N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-N²-[2-[(pyridin-3-yl)-methylthio]ethyl]-guanidine or a physiologically acceptable salt thereof is used as the guanidine derivative.
- 25 4. A process as claimed in claim 1, characterized in that N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-N²-(3,3-diphenylpropyl)-guanidine or a physiologically acceptable salt thereof is used as the guanidine derivative.
5. A process as claimed in claim 1, characterized in that N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-N²-[2-[(pyridin-2-yl)-amino]ethyl]-guanidine or a physiologically acceptable salt thereof is used as the guanidine derivative.
- 30 6. A process as claimed in claim 1, characterized in that N¹-[3-[(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-amino]-propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidine or a physiologically acceptable salt thereof is used as the guanidine derivative.
- 35 7. A process as claimed in claim 1, characterized in that N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)-ethyl]-guanidine or a physiologically acceptable salt thereof is used as the guanidine derivative.
- 40 8. A process as claimed in claim 1, characterized in that N¹-[3-(3,5-difluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidine or a physiologically acceptable salt thereof is used as the guanidine derivative.
9. A process as claimed in claim 1, characterized in that N¹-[2-[N-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-benzylamino]-ethyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidine or a physiologically acceptable salt thereof is used as the guanidine derivative.
- 45 10. A process as claimed in claim 1, characterized in that N¹-[4-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidine or a physiologically acceptable salt thereof is used as the guanidine derivative.
- 50

Revendications

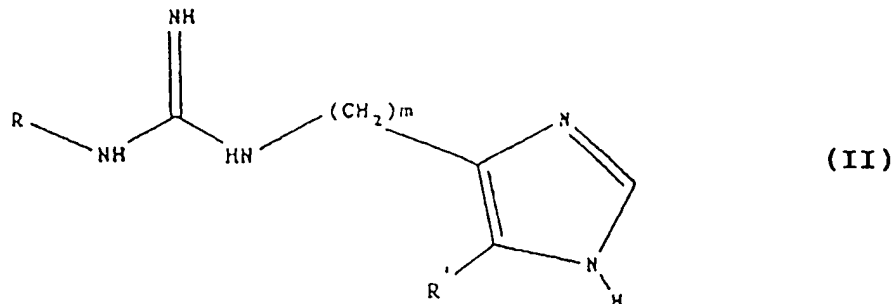
Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Utilisation de dérivés de guanidine de formule générale II :

5

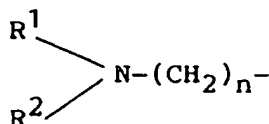
10

15



dans laquelle R signifie le groupement :

20

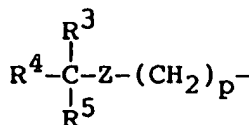


25

30

où R¹ représente un groupe phényle non substitué ou un groupe phényle mono- ou disubstitué par des atomes d'halogène, par des groupes alkyles en C₁-C₃ ou par des groupes alcoxy en C₁-C₃, ou un cycle pyridique non substitué ou mono- ou disubstitué par des atomes d'halogène, par des groupes alkyles en C₁-C₃ ou par des groupes alcoxy en C₁-C₃, R² représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₃, un groupe phényle éventuellement mono- ou disubstitué par des atomes d'halogène, par des groupes alkyles en C₁-C₃ ou par des groupes alcoxy en C₁-C₃, un groupe benzyle ou hétéroarylméthyle non substitué ou mono- ou disubstitué par des atomes d'halogène, par des groupes alkyles en C₁-C₃ ou par des groupes alcoxy en C₁-C₃, et n vaut 2, 3 ou 4, ou dans laquelle R signifie le groupement :

35



40

45

où R³ représente un cycle phénylique ou pyridique non substitué ou mono- ou disubstitué par des atomes d'halogène, par des groupes alkyles en C₁-C₃ ou par des groupes alcoxy en C₁-C₃, R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle éventuellement mono- ou disubstitué par des atomes d'halogène, par des groupes alkyles en C₁-C₃ ou par des groupes alcoxy en C₁-C₃, R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou hydroxy, Z représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome de soufre, et p vaut 2 ou 3, m vaut 2 ou 3, et R' signifie un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

50

ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament ayant une activité antagoniste du neuropeptide Y.

55

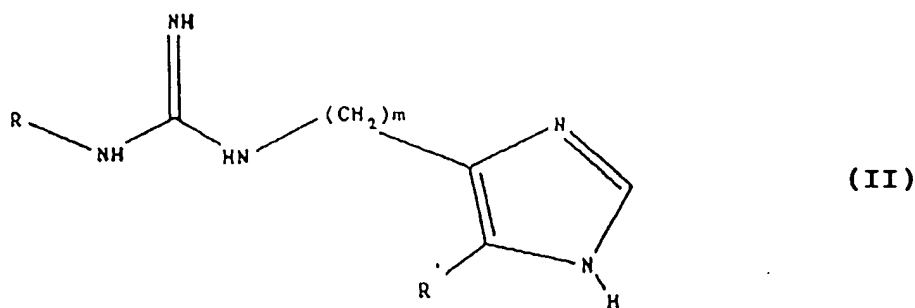
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que, dans la formule générale II, R représente un des groupes 2-(diphénylméthoxy)éthyle, 2-[bis-(4-fluorophényl)méthoxy]éthyle, 2-[bis(4-chlorophényl)méthoxy]éthyle, 3-(4-fluorophényl)-3-(pyridine-2-yl)propyle, 3-(3,4-difluorophényl)-3-(pyridine-2-yl)propyle, 3-(3,5-difluorophényl)-3-(pyridine-2-yl)propyle, 3-(4-chlorophényl)-3-(pyridine-2-yl)propyle, 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(pyridine-2-yl)propyle, 3-(4-fluorophényl)-3-(pyridine-3-yl)propyle, 2-[N-(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)benzylamino]éthyle, 2-[N-(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)-(4-chlorobenzyl)amino]éthyle, 4-(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)butyle, 3-(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)propyle, 4-

(5-bromo-pyridine-2-yl)butyle, 3-(5-bromo-pyridine-2-yl)propyle, 3-(4-chlorophényl)-3-phénylpropyl, 3-(4-fluorophényl)-3-phénylpropyle, 3,3-bis(4-fluorophényl)propyle ou 3,3-bis(4-chlorophényl)propyle.

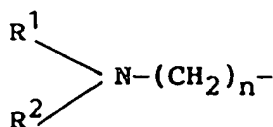
3. Utilisation de N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridine-3-yl)méthylthio]éthyl]guanidine et de ses sels physiologiquement acceptables pour l'objectif selon la revendication 1.
4. Utilisation de N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N²-(3,3-diphénylpropyl)guanidine et de ses sels physiologiquement acceptables pour l'objectif selon la revendication 1.
5. Utilisation de N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridine-2-yl)amino]éthyl]guanidine et de ses sels physiologiquement acceptables pour l'objectif selon la revendication 1.
6. Utilisation de N¹-[3-[(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)amino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidine et de ses sels physiologiquement acceptables pour l'objectif selon la revendication 1.
7. Utilisation de N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphénylméthoxy)éthyl]guanidine et de ses sels physiologiquement acceptables pour l'objectif selon la revendication 1.
8. Utilisation de N¹-[3-(3,5-difluorophényl)-3-(pyridine-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidine et de ses sels physiologiquement acceptables pour l'objectif selon la revendication 1.
9. Utilisation de N¹-[2-[N-(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)benzylamino]éthyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidine et de ses sels physiologiquement acceptables pour l'objectif selon la revendication 1.
10. Utilisation de N¹-[4-(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidine et de ses sels physiologiquement acceptables pour l'objectif selon la revendication 1.

Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

1. Procédé de préparation d'un médicament ayant une activité antagoniste du neuropeptide Y, caractérisé en ce qu'on mélange un dérivé de guanidine de formule générale II :

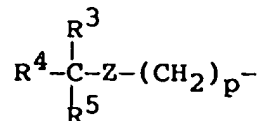


dans laquelle R signifie le groupement :



où R¹ représente un groupe phényle non substitué ou un groupe phényle mono- ou disubstitué par des atomes d'halogène, par des groupes alkyles en C₁-C₃ ou par des groupes alcoxy en C₁-C₃, ou un cycle pyridique non substitué ou mono- ou disubstitué par des atomes d'halogène, par des groupes alkyles en C₁-C₃ ou par des groupes alcoxy en C₁-C₃, R² représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₃, un groupe phényle éventuellement mono- ou disubstitué par des atomes

d'halogène, par des groupes alkyles en C₁-C₃ ou par des groupes alcoxy en C₁-C₃, un groupe benzyle ou hétéroarylméthyle non substitué ou mono- ou disubstitué par des atomes d'halogène, par des groupes alkyles en C₁-C₃ ou par des groupes alcoxy en C₁-C₃, et n vaut 2, 3 ou 4, ou dans laquelle R signifie le groupement :



où R³ représente un cycle phénylique ou pyridique non substitué ou mono- ou disubstitué par des atomes d'halogène, par des groupes alkyles en C₁-C₃ ou par des groupes alcoxy en C₁-C₃, R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle éventuellement mono- ou disubstitué par des atomes d'halogène, par des groupes alkyles en C₁-C₃ ou par des groupes alcoxy en C₁-C₃, R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou hydroxy, Z représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome de soufre, et p vaut 2 ou 3, m vaut 2 ou 3, et R' signifie un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, ou de ses sels physiologiquement acceptables, avec des adjuvants et des supports usuels.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule générale II, R représente un des groupes 2-(diphénylméthoxy)éthyle, 2-[bis-(4-fluorophényl)méthoxy]éthyle, 2-[bis(4-chlorophényl)méthoxy]éthyle, 3-(4-fluorophényl)-3-(pyridine-2-yl)propyle, 3-(3,4-difluorophényl)-3-(pyridine-2-yl)propyle, 3-(3,5-difluorophényl)-3-(pyridine-2-yl)propyle, 3-(4-chlorophényl)-3-(pyridine-2-yl)propyle, 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(pyridine-2-yl)propyle, 3-(4-fluorophényl)-3-(pyridine-3-yl)propyle, 2-[N-(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)benzylamino]éthyle, 2-[N-(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)-(4-chlorobenzyl)amino]éthyle, 4-(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)butyle, 3-(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)propyle, 4-(5-bromo-pyridine-2-yl)butyle, 3-(5-bromo-pyridine-2-yl)propyle, 3-(4-chlorophényl)-3-phénylpropyle, 3-(4-fluorophényl)-3-phénylpropyle, 3,3-bis(4-fluorophényl)propyle ou 3,3-bis(4-chlorophényl)propyle.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, comme dérivé de la guanidine, la N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridine-3-yl)méthylthio]éthyl]guanidine ou un de ses sels physiologiquement acceptables.
4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, comme dérivé de la guanidine, la N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N²-(3,3-diphénylpropyl)guanidine ou un de ses sels physiologiquement acceptables.
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, comme dérivé de la guanidine, la N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridine-2-yl)amino]éthyl]guanidine ou un de ses sels physiologiquement acceptables.
6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, comme dérivé de la guanidine, la N¹-[3-[(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)amino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidine ou un de ses sels physiologiquement acceptables.
7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, comme dérivé de la guanidine, la N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphénylméthoxy)éthyl]guanidine ou un de ses sels physiologiquement acceptables.
8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, comme dérivé de la guanidine, la N¹-[3-(3,5-difluorophényl)-3-(pyridine-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidine ou un de ses sels physiologiquement acceptables.
9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, comme dérivé de la guanidine, la N¹-[2-[N-(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)benzylamino]éthyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidine ou un de ses sels physiologiquement acceptables.

- 10.** Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, comme dérivé de la guanidine, la N¹-[4-(5-bromo-3-méthyl-pyridine-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidine ou un de ses sels physiologiquement acceptables.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55